

Année 1971

N°

187

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Monsieur BOTT Dominique, Alexis, Noël
Né le 4-12-1944 à Reims (Marne)
Externe des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses
A propos d'un cas d'hémochromatose
avec manifestations ostéo-articulaires
et hypoparathyroïdie

Président : Monsieur S. de SEZE, Professeur

A ma femme

A ma mère

A mon père

A M. le Professeur STANISLAS DE SEZE
Professeur de clinique rhumatologique
Médecin des hôpitaux
Membre de l'Académie de médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service
et nous faire profiter de son savoir
et de sa pédagogie

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

En hommage respectueux

A nos maîtres d'externat des hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur MATHEY

Monsieur le Professeur PATEL (in memoriam)

Monsieur le Professeur THOMERET

Monsieur le Professeur DECROIX

Monsieur le professeur LHERMITTE

Monsieur le Professeur CACHIN

Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur BRICAIRE

A Monsieur le Docteur JACQUES SOLNICA
Chef de clinique
Médecin assistant des hôpitaux de Paris

Qui fut d'un précieux secours
pour la réalisation de cette thèse

Avec tous nos remerciements

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Année 1971

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Monsieur BOTT Dominique, Alexis, Noël
Né le 4-12-1944 à Reims (Marne)
Externe des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses
A propos d'un cas d'hémochromatose
avec manifestations ostéo-articulaires
et hypoparathyroïdie

Président : Monsieur S. de SEZE, Professeur

INTRODUCTION

L'hémochromatose est une maladie du métabolisme ferrique, qu'elle soit secondaire ou primitive, réalisant alors une maladie génétique transmise sur le mode autosomique dominant, à pénétrance variable.

L'objet de cette thèse est :

- d'une part, à partir d'une observation personnelle d'hémochromatose avec manifestations ostéo-articulaires et hypoparathyroïdie, puis des données bibliographiques, d'affirmer la réalité et d'étudier l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses ;
- d'autre part, d'étudier les répercussions éventuelles de l'hypoparathyroïdie sur les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose.

Ainsi se détache le plan de ce travail :

- 1° Rappel historique.
- 2° Etude de notre observation personnelle.
- 3° Etude des observations de la littérature.
- 4° Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses.
Etude synthétique.
- 5° Manifestations ostéo-articulaires des hémochromatoses et hypoparathyroïdie.
- 6° Discussion physio-pathogénique.

HISTORIQUE

Si nos connaissances sur les manifestations ostéo-articulaires des hémochromatoses sont de date récente, description de l'ostéoporose en 1960 par DELBARRE (16), puis publication des deux premières observations de manifestation articulaire par SCHUMACHER (63) en février 1964, établissant qu'indépendamment de l'ostéoporose l'articulation peut être intéressée et les lésions évoluer pour leur propre compte, l'histoire de l'hémochromatose remonte plus loin dans le temps :

- la première observation clinique est due à TROISIER qui la rapporta en 1871 ;
- jusqu'au début du présent siècle la maladie fut considérée comme étant due à une affection hépatique ;
- en 1922, FRICH décrit plusieurs cas dans une même famille, établissant pour la première fois le caractère héréditaire de cette maladie ;
- il faut attendre 1935 pour que soient isolées par SHELDON (71) les hémochromatoses idiopathiques des formes secondaires.

OSTEOPOROSE

La première description de l'ostéoporose des hémochromatoses a été faite par DELBARRE en 1960, puis détaillée dans la thèse de son élève NOBILLOT (53) et dans plusieurs articles (16, 17, 18). Dès lors une floraison de travaux paraît sur ce sujet soit en France soit dans le monde.

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

A la suite de SCHUMACHER, en avril 1964 DE SÈZE et coll. (68) rapportent quatre observations et sont les premiers à indiquer la possibilité de chondrocalcinose.

Puis un certain nombre d'observations sur les manifestations articulaires de l'hémochromatose sont publiées (5, 17, 19, 21, 32, 38, 52, 58, 64, 66, 67).

C'est en 1968 que paraissent les deux plus importants travaux avec les 32 observations de HAMILTON et coll. (28) et surtout la thèse de DORFMANN (20) qui fait le point sur les manifestations articulaires de l'hémochromatose :

- en les étudiant d'abord chez 32 sujets (série A) suivis à la clinique rhumatologique de l'hôpital Lariboisière (Service du Professeur DE SÈZE) ;
- en faisant ensuite une recherche systématique de ces manifestations chez 54 sujets (série B) atteints d'hémochromatose dans des services non rhumatologiques.

De l'étude de la série B, DORFMANN a déduit la grande fréquence des manifestations articulaires dans l'hémochromatose primitive : près de la moitié des sujets (44 %) présentaient une atteinte, soit clinique, soit radiologique, soit radiologique et clinique.

ASSOCIATION HEMOCHROMATOSE - HYPOPARATHYROIDIE

En ce qui concerne l'association hémochromatose — hypoparathyroïdie, si la surcharge des parathyroïdes en hémossidérine est considérée comme habituelle, et, est connue de longue date (SHELDON en 1935 note que sur 311 cas « l'hémossidérine a été trouvée en quantité excessive dans chaque cas où les glandes parathyroïdes ont été examinées ») par contre la survenue d'une hypoparathyroïdie au cours d'une hémochromatose primitive ou secondaire semble exceptionnelle. La revue de la littérature ne fait aucun cas de cette association jusqu'à ces dernières années où sont publiées plusieurs observations :

- en 1966 AMAROSE, TARTAGLIA et PROPPS (4) rapportent le cas d'une hypocalcémie chez un enfant de 15 ans présentant une hémochromatose post-transfusionnelle ;
- en 1969 VACHON et coll. (75) publient 2 observations d'hémochromatose primitive avec hypoparathyroïdie et manifestations ostéo-articulaires ;
- enfin en 1970, SHERMAN, PFEFFERBAUM, BROWN (70) font cas d'une hémochromatose post-transfusionnelle avec hypoparathyroïdie.

OBSERVATION PERSONNELLE

A. — COMPTE RENDU

M. Lep..., âgé de 62 ans, électricien, porteur d'une hémochromatose associée à des manifestations ostéo-articulaires et à une hypocalcémie, est hospitalisé pour bilan en avril 1970 à la clinique Rhumatologique de l'hôpital Lariboisière (Service du Professeur S. DE SÈZE).

Le diagnostic de l'hémochromatose

Il a été établi en 1956 à la suite d'une ponction biopsie hépatique faite à Montréal, où le malade fut hospitalisé pour une douleur d'apparition brutale, très intense, en coup de poignard, siégeant à la partie moyenne du dos — le malade n'a reçu aucun traitement pour son hémochromatose jusqu'en 1970.

Antécédents :

- célibataire ;
- 2 frères bien portants ; aucune notion familiale d'hémochromatose ;
- pas d'éthylisme ;
- long passé dyspeptique fait de brûlures épigastriques associées à des éructations et à une digestion lente ;
- enfin, à l'âge de 25 ans, atteinte pluri-articulaire d'apparition brutale, ayant duré 3 mois, d'étiologie mal étiquetée.

Symptomatologie fonctionnelle

- Depuis une dizaine d'années, il existe des crises fluxionnaires, de type pseudo-goutteuse, touchant les deux genoux et les deux chevilles, caractérisées par leur longue durée (6 à 8 semaines) ; le malade présentant 2 à 3 crises par an.
- Depuis 1969 s'y associent, d'une part, les dorsalgies de type mécanique, d'autre part, une asthénie de jour en jour plus marquée.

— En mai 1969, il est découvert fortuitement, lors d'un bilan, une hypocalcémie à 70 mg/l.

L'examen clinique

Pratiqué à l'entrée dans le service du Professeur DE SÈZE en avril 1970, il montre un malade très asthénique, anoréxique, pesant 56 kg pour une taille de 1,58 m, se plaignant surtout de ses dorsalgies.

— Rien d'éclatant n'est mis en évidence à l'examen physique de l'appareil locomoteur. Il existe une cyphose dorsale et une limitation légère à la mobilisation du rachis dorso-lombaire. Les autres articulations sont non douloureuses et de mobilité normale, excepté les chevilles qui sont un peu limitées.

— Par ailleurs, la peau est anormalement pigmentée, de teinte grisâtre, la pigmentation prédominant sur la face, le cou et le thorax. Les plis palmaires sont soulignés par un liseré brunâtre. Les muqueuses jugale et gingivale sont indemnes.

— On note des signes patents d'hypogonadisme. La pilosité est peu fournie au niveau des aisselles. Il n'existe aucun poil sur le thorax. La pilosité pubienne, peu abondante, est triangulaire, de type gynoïde. Les cheveux sont fins et abondants. Les testicules sont de volume sensiblement normal. Enfin la libido est nulle.

— Le foie est globalement augmenté de volume, dépassant nettement le rebord costal, son bord inférieur est tranchant, sa face antérieure de consistance dure et irrégulière. Il n'y a ni splénomégalie, ni ascite, ni ictère, ni circulation collatérale.

— La tension artérielle est à 13/8. L'auscultation cardiaque est normale. Aucune anomalie cardio-vasculaire n'est notée hormis les poulx pédieux et tibiaux postérieurs qui ne sont pas retrouvés.

— L'examen neurologique est négatif, excepté l'abolition des deux réflexes ostéo-tendineux rotuliens.

Examens complémentaires

On note :

— VS = 16 — 27 ; Hématocrite = 37 %.

— Hémogramme : GR : 4 670 000 et GB : 4 900.

— Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 57 % ; éosinophiles 2 % ; basophiles 0 % ; lymphocytes 40 % ; monocytes 1 %.

— Uricémie = 31,5 mg/l.

— Ionogramme plasmatique : Cl 103 mEq/l ; Na 146 mEq/l ; K 3,8 mEq/l ; RA 31 mEq/l ; osmolarité (Δ cryoscopique) 296 mOsm/l.

— Ionogramme urinaire : Cl 98 mEq/l ; Na 94 mEq/l et K 48 mEq/l.

— L'électrophorèse décèle un chiffre d'alpha - 2 - globulines légèrement supérieur à la normale.

	En %	En g/l
Albumine	56	38,6
Globulinesα 1	4	2,8
α 2	13	9
β	13	9
γ	14	9.6
		69

Bilan de la glycorégulation.

— Glycémie = 1,15 ; 0,95 g/l.

— Pas de glycosurie.

— Hyperglycémie provoquée par voie orale : témoin 1,10 ; 30 mn 1,40 ; 60 mn 1,65 ; 90 mn 1,65 ; 120 mn 1,45 ; 150 mn 0,95 ; 180 mn 0,95 g/l. Cette courbe peut être considérée comme étant à la limite supérieure de la normale chez un homme de 62 ans.

Bilan du métabolisme du fer.

Il a été pratiqué à l'hôpital Cochin par le Dr SADDI.

— Fer sérique : 248 γ/100 ml.

— Capacité latente = 54 γ/100 ml.

— Capacité totale : 302 γ/100 ml.

— Coefficient de saturation de la sidérophiline : 82 %.

— L'épreuve de sidérorie provoquée à la desferrioxamine est nettement positive : élimination de 10,78 mg de fer en 24 heures après injection de 1 g de desferrioxamine. Ces chiffres situent les réserves de fer aux alentours de 10 g (normalement : 3 à 5 g).

Bilan rénal.

— Urée sanguine = 0,45 ; 0,35 g/l.

— Urée urinaire = 10 g/l.

- Clearance de la créatinine (sur une période de 24 heures) = 138 ; 113 ml/mn (normale = 100).
- HLM : 3 100 leucocytes/mn et 1 000 hématies/mn. La fonction rénale est donc normale.

Bilan hépatique.

- Taux de prothrombine : 100 %.
 - Tests de floculation : MAC LAGAN : 1 u. v. (N < 20 u. v.) ; Kunkel Zinc normal.
 - Transaminases sériques : S.G.O.T. : 21 u. ; S.G.P.T. : 26 u.
 - Bilirubinémie totale : 10 mg/l.
 - Pas de sels ni de pigments biliaires dans les urines.
 - Cholestérolémie totale : 2,10 g/l.
- Les épreuves fonctionnelles hépatiques ne sont donc pas perturbées.

Ponction biopsie hépatique.

Faite à l'hôpital St-Lazare dans le service du Professeur BERNIER, elle montre un aspect d'hémochromatose. Mais, il est difficile de préciser s'il s'agit d'une hémochromatose primitive ou secondaire. En voici le compte rendu :

« La biopsie examinée présente des altérations très importantes : d'une part, et surtout, on met en évidence une surcharge pigmentaire très intense intéressant les hépatocytes essentiellement — il s'agit ici d'une surcharge de type ferrique (Perls positif) ; il existe, d'autre part, une fibrose à point de départ, semble-t-il, portal qui lobule partiellement le parenchyme. Cette fibrose modérément inflammatoire, riche en néo-canalicules biliaires, est le siège de la même surcharge pigmentaire observée au niveau des hépatocytes. Il ne s'agit pas encore ici d'une véritable sclérose et elle reste assez discrète, encore bien qu'elle soit difficile à apprécier vu la dissociation de cette biopsie. En dehors de la surcharge ferrique, les hépatocytes présentent des lésions de stéatose essentiellement sous forme de clarification cytoplasmique. Ces lésions intéressent les 2/3 des éléments cellulaires. »

Bilan hormonal :

- 17 céstostéroïdes totaux urinaires : 4,2 mg/24 heures (normale 13 ± 4 mg/24 heures).
- 17 hydroxycorticoïdes urinaires : 1 mg/24 heures (normale $6,5 \pm 2$ mg/24 heures).
- Le cortisol plasmatique est normal : 20 γ /100 ml (normale 15 à 25 γ /100 ml) ainsi que le test au synacthène (Bêta 1-24 corticotrophine) = cortisol plasmatique témoin = 28 γ /100 ml ; 30 mn = 34 γ /100 ml ; 60 mn = 40 γ /100 ml (normalement : augmentation de 50 à 100 % après injection).

- FSH totaux inférieurs à trois unités souris.
- Le fonctionnement thyroïdien est normal = iodémie totale : 5 γ /100 ml ; iodémie hormonale : 4 γ /100 ml.

Tétanie.

Elle est latente cliniquement, le malade ne se plaint ni de crampes, ni d'angoisse, ni de contracture. Il n'y a pas de Chvostek et la manœuvre de Trousseau est négative. La téτανie est mise en évidence par l'électromyogramme qui montre une activité répétitive sous forme de doublets après hyperpnée de 5 mn.

L'électrocardiogramme ne montre pas d'atteinte cardiaque, mais, un intervalle QT (41/100 s) allongé pour le rythme de 76/mn et existence d'ondes T d'aspect ample, pointu et symétrique dans les précordiales de V2 à V6. Il n'y a pas de cataracte.

Bilan phospho-calcique :

- Calcémies : 52, 69, 93, 90, 90, 90, 85, 89, 88, 88, 89 mg/l (normale 95 à 105 mg/l).
- Phosphorémies : 51, 55, 41, 51, 46, 54, 48, 47, 52, 57, 63 mg/l (normale 30 à 40 mg/l).
- Calciurie : 18, 16, 86, 48, 83, 45 mg/24 heures (normale 100 à 300 mg/24 heures).
- Phosphatases alcalines : 9, 10, 10 U.K.A. (normale 4 à 10).
- Hydroxyprolinurie : 34, 25, 38 mg/24 heures (normale 20 à 40 mg/24 heures).
- Clearance du phosphore (sur une période de 3 heures) = 7,4 ; 0,6 ml/mn (normale 10 ml/mn).
- Epreuve d'hypercalcémie provoquée par injection de 748 mg de gluconate de calcium : au bout de 24 heures élimination de 14 % du calcium injecté (normale 20 à 30 %).
- Test de ELLSWORTH-HOWARD = négatif.

Bilan ostéo-articulaire.

- Il existe, comme nous l'avons déjà vu, une symptomatologie fonctionnelle associant des dorsalgies de type mécanique à des crises de pseudo-goutte, localisées aux chevilles et aux genoux.
- L'examen radiologique montre deux ordres de lésions :

1° Une ostéoporose généralisée prédominant sur le bassin et le rachis avec tassements cunéiformes de D7 et D11.

2° Une chondrocalcinose touchant les deux genoux, la hanche droite et le carpe gauche. La chondrocalcinose aux genoux est particulièrement nette avec les opacités triangulaires de ménisco-calcinose, et, les opacités linéaires le long des plateaux et le long des condyles. Par ailleurs, il existe au niveau de la hanche droite un liséré opaque qui sertit le contour de la partie supéro-externe de la tête et s'insinue entre cotyle et tête. Enfin, on distingue des calcifications dans le ligament triangulaire de la radio-carpienne gauche.

Biopsie osseuse.

(Dr AMOUROUX, service d'anatomie pathologique de l'hôpital Lariboisière). Elle montre une diminution modérée de la masse osseuse, compatible avec le diagnostic d'ostéoporose. En voici le compte rendu :

« L'examen du cylindre osseux met en évidence une discrète atrophie des corticales et une diminution de la densité des travées osseuses. Celles-ci sont en nombre normal mais grêles, et souvent sans contact les unes avec les autres. On note une activité ostéoblastique très modérée et une activité ostéoclastique pratiquement nulle. Les travées sont séparées par une moelle adipeuse et hématopoïétique. »

Evolution

M. Lep... sort du service du Professeur DE SÈZE en juin 1970 avec un traitement mixte qui tente d'agir :

- d'une part, sur l'hypocalcémie et l'ostéoporose ; celui-ci comprend : testostérone (100 mg tous les 15 jours), calcium (1 g par jour) ;
- d'autre part, sur la surcharge ferrique par des saignées de 350 cc au rythme de trois par mois, avec vérification fréquente du nombre des hématies. Par ailleurs, il a été décidé de pratiquer tous les 6 mois, un test de sidérurie provoquée à la desferrioxamine, afin de surveiller la désaturation du malade.

B. — COMMENTAIRES

Il s'agit donc d'un homme, âgé de 62 ans, présentant une hémochromatose probablement primitive connue depuis 14 ans, pour laquelle il n'a jamais été traité jusqu'en 1970, avec pigmentation cutanée, hépatomégalie, sans diabète ni atteinte cardiaque, mais avec manifestations ostéo-articulaires, atteinte pluri-endocrinienne avec insuffisance hypophysaire, testiculaire et surrénalienne, et enfin hypoparathyroïdie.

Quatre points méritent discussion :

- le caractère primitif de l'hémochromatose ;
- les manifestations endocriniennes ;
- les manifestations ostéo-articulaires ;

— l'insuffisance parathyroïdienne.

1° Le caractère primitif de l'hémochromatose.

S'il existe des arguments contre :

- l'absence de notion familiale ;
- l'absence de diabète ;
- une ponction biopsie hépatique non formelle.

Les arguments pour, emportent nettement la conviction :

- pigmentation cutanée typique ;
- hépatomégalie contrastant avec des épreuves fonctionnelles hépatiques non perturbées ;
- une sidérémie franchement élevée (supérieure à 200 γ %).
- surtout l'absence d'étiologie décelable (transfusions, cirrhose alcoolique).

Nous concluerons donc au diagnostic d'hémochromatose probablement primitive sans contexte familial connu.

2° Les manifestations endocriniennes :

- il n'y a pas de diabète ;
- il existe une insuffisance antéhypophysaire, F.S.H. inférieure à trois unités souris qui est dissociée, car si les fonctions gonadique et surrénalienne sont touchées, la fonction thyroïdienne est normale (iodémie totale : 5 γ /100 ml ; iodémie hormonale : 4 γ /100 ml ; cholestérolémie : 2,10 g/l) ;
- l'atteinte gonadique est la plus marquée. Comme nous l'avons déjà vu, il existe des signes cliniques patents d'insuffisance testiculaire ; régression des caractères sexuels secondaires, absence complète de libido. Les 17 céstéroïdes urinaires sont effondrés (4,2 mg/24 h). L'hypogonadisme est très vraisemblablement secondaire à l'atteinte de la commande hypophysaire, mais une origine périphérique ne peut être rejetée avec certitude, une étude dynamique de l'axe hypothalamo-gonadique n'ayant pas été faite ;
- l'insuffisance surrénale se traduit cliniquement par une asthénie importante. Elle est de type fonctionnel secondaire à l'atteinte hypophysaire. En effet, si le taux des 17 hydroxycorticoïdes urinaires est effondré (1 mg/24 h), le cortisol plasmatique est normal (20 γ /100 ml), et l'étude de l'axe hypothalamo-surrénalien montre une réponse normale des surrénales à la stimulation par le synacthène (élévation de 50 % du taux de base du cortisol plasmatique après injection de synacthène).

3° Les manifestations ostéo-articulaires.

- On retrouve dans cette observation deux des aspects principaux, sur les trois qui ont été décrits dans l'hémochromatose primitive, en l'occurrence

l'ostéoporose et la chondrocalcinose. Il n'y a pas d'arthropathie sous-chondrale.

- Les manifestations articulaires sont donc limitées à la chondrocalcinose (C.C.A.). Il n'y a pas eu d'étude du liquide synovial, car nous n'avons assisté à aucun accès pseudo-goutteux. L'aspect réalisé et la répartition (genoux, hanche droite, ligament triangulaire gauche) sont identiques à ceux habituellement décrits dans l'hémochromatose primitive. Les crises de pseudo-goutte peuvent être rapportées à la C.C.A., ce qui situe sa première manifestation il y a une dizaine d'années, soit 4 ans après la découverte de l'hémochromatose et 9 ans avant la découverte de l'hypocalcémie. La coexistence d'une C.C.A. et d'une hypoparathyroïdie pose le problème du rôle de la parathormone dans la genèse de cette affection, quand on sait que la chondrocalcinose articulaire a été également observée dans l'hyperparathyroïdie.
- L'ostéoporose est généralisée prédominant sur le rachis avec tassements de D7 et D11. Les dorsalgies semblent devoir lui être attribuées.
 - Les phosphatases alcalines, reflet de l'activité ostéoblastique, sont normales.
 - L'hydroxyprolinurie, qui reflète le catabolisme du collagène et peut ainsi fournir un index de la résorption osseuse, est normale.
 - La perfusion calcique révèle une élimination réduite à 14 % du calcium injecté, traduisant l'avidité tissulaire globale vis-à-vis du calcium.
 - La biopsie osseuse montre un aspect d'ostéoporose commune avec une discrète atrophie des corticales et une diminution de la densité des travées osseuses, associée à une activité ostéoblastique très modérée et une activité ostéoclastique pratiquement nulle.

4° L'insuffisance parathyroïdienne.

- Si dans cette observation les signes de tétanie par hypocalcémie sont latents cliniquement, s'il n'y a pas de chvostek et la manœuvre de Trousseau est négative, la tétanie est mise en évidence par l'électromyogramme, et il existe un allongement de QT à l'électrocardiogramme.
- Divers examens ont permis de rattacher la tétanie à l'insuffisance parathyroïdienne. Nous n'avons pu utiliser ici pour arriver au diagnostic :
 - le dosage de l'hormone parathyroïdienne, car les méthodes biologiques ne sont pas sensibles et fidèles, et la méthode radio-immunologique qui est appelée à remplacer les précédentes n'est pas encore de pratique courante ;
 - ni faire de contrôle histologique des parathyroïdes, l'intérêt du malade ne le justifiant pas.
- Finalement, nous nous sommes appuyés sur deux ordres d'arguments, les uns négatifs (absence d'une autre étiologie), les autres positifs (caractères des perturbations des métabolismes calcique et phosphoré) pour porter le diagnostic d'hypoparathyroïdie.

a) Les causes extra-parathyroïdiennes de l'hypocalcémie ont été facilement éliminées :

- la pseudo-hypoparathyroïdie. Certes le test d'ELLSWORTH-HOWARD n'a pas été concluant, mais pour RYCKEWAERT (60) c'est une épreuve d'interprétation difficile dont les résultats publiés ne concordent pas toujours avec l'hypothèse d'ALBRIGHT. Mais surtout il n'existe aucun des éléments dysmorphiques habituellement décrits dans la pseudo-hypoparathyroïdie (bradymétacarpie, radius, curvus, etc.) ;
- un syndrome d'hypersécrétion de la thyrocalcitonine. Il a été récemment décrit. Il s'observe dans les cancers médullaires à stroma amyloïde de la thyroïde. Mais, il n'y a pas de goitre, ni de diarrhée motrice (45) ;
- l'insuffisance rénale chronique, mais l'état du rein est satisfaisant = urée sanguine, clearance à la créatinine normales ;
- anomalies du métabolisme de la vitamine D — mais on ne retrouve aucune étiologie pour expliquer une hypovitaminose D, notamment pas de carence d'apport, pas de steatorrhée, pas de sprue ; par ailleurs, le tableau clinique et biologique réalisé dans cette observation est bien différent de celui observé dans l'hypovitaminose D ;
- les hypocalcémies par hypo-albuminémie peuvent être éliminées puisque la protidémie et le rapport Albumine-globulines sont normaux ;
- les autres causes d'hypocalcémie ont été écartées sans difficulté, en raison du contexte bien différent dans lequel elles surviennent. Nous ne ferons que citer l'hypercorticisme, la pancréatite aiguë et les cancers osseux secondaires à forme condensante.

b) Perturbations du métabolisme phospho-calcique :

- l'association hypocalcémie, hypocalciurie, hyperphosphorémie ;
 - l'effondrement de la clearance du phosphore (égale une fois à 0,6 ml/mn) ;
 - l'absence d'activité ostéoclastique à la biopsie osseuse alors qu'il n'est admis que la parathormone augmente la résorption ostéoclastique ;
- constituent de fortes présomptions en faveur de l'hypoparathyroïdie.

c) Au total, devant ces deux faisceaux d'arguments, positifs et négatifs, nous pouvons conclure que cette tétanie avec hypocalcémie est très probablement due à une insuffisance parathyroïdienne.

— S'agit-il d'une hypoparathyroïdie primitive ou secondaire ?

- le syndrome hypoparathyroïdie chronique-Addison-Moniliase et l'hypoparathyroïdie après thyroïdectomie sont facilement éliminés (25) ;
- l'absence de notion familiale d'atteinte parathyroïdienne, la découverte de l'hypocalcémie à l'âge de 61 ans alors que l'hypoparathyroïdie idiopathique commence habituellement à se manifester dans la seconde enfance, l'apparition de l'insuffisance parathyroïdienne 13 ans après la mise en évidence de l'hémochromatose, évoquent fortement une relation de cause à effet entre ces deux dernières affections ;
- l'hypoparathyroïdie peut donc légitimement être rapportée à l'hémochromatose. La nature de cette insuffisance (fonctionnelle par surmenage, organique par atteinte glandulaire périphérique ou centrale) sera discutée après que nous ayons étudié les données bibliographiques.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Les observations de la littérature sont au nombre de quatre
Les diverses données, les concernant, ont été résumées dans six tableaux

OBSERVATION N° 1

Elle a été rapportée en 1969 par VACHON et coll. (75).

Il s'agit d'un homme (M. Mor...) porteur d'une hémochromatose primitive connue depuis 1964, chez qui on a mis en évidence en 1968, le malade étant alors âgé de 55 ans, une insuffisance parathyroïdienne.

Il faut particulièrement signaler dans cette observation l'existence de manifestations ostéo-articulaires (ostéoporose + arthropathie sous-chondrale touchant les deux épaules et les deux hanches), un aspect d'ostéoporomalacie à la biopsie osseuse, et enfin un défaut d'absorption du calcium.

OBSERVATION N° 2

Elle fut publiée en 1969 par VACHON et coll. en même temps que la première observation que nous venons de décrire.

Il s'agit d'un homme (M. Bourg...) porteur d'une hémochromatose primitive, diagnostiquée en 1961 lors d'une première hospitalisation dans le service du Professeur VACHON (Lyon). En avril 1966, on découvre une hypoparathyroïdie chez ce malade, alors âgé de 54 ans, lors d'une réhospitalisation pour aggravation des symptômes, notamment de l'insuffisance hépatique qui est devenue majeure. Finalement le malade décède en décembre 1966.

A signaler dans cette observation l'existence d'une ostéoporose, d'un défaut d'absorption du calcium, et la persistance d'une activité réelle bien que très insuffisante des parathyroïdes, objectivée lors de l'épreuve de perfusion calcique qui montre une légère augmentation de la phosphorémie, ce qui suggère une possibilité de freinage.

OBSERVATION N° 3

Elle a été publiée en 1966 par AMAROSE, TARTAGLIA et PROPPS (4).

Elle concerne un jeune garçon chez qui on a découvert, alors qu'il était âgé de 15 ans, une hémochromatose associée à une insuffisance parathyroïdienne.

L'hémochromatose est secondaire à des transfusions multiples pour une anémie type Blackfan-Diamond, qui fut découverte lorsque l'enfant était encore nourrisson (à l'âge de 1 mois). De l'âge de 1 mois à 15 ans, 200 transfusions furent nécessaires pour maintenir l'enfant en vie. Par ailleurs, il existe une anomalie chromosomique qui touche la première paire.

Il faut signaler que les auteurs n'ont pu déterminer avec certitude s'il s'agissait d'une hypoparathyroïdie ou d'une pseudo-hypoparathyroïdie en raison d'un test de ELLSWORTH-HOWARD douteux, mais par contre ils ne font mention d'aucune des dysmorphies habituellement rencontrées dans la pseudo-hypoparathyroïdie.

OBSERVATION N° 4

L'observation a été publiée en 1970 par SHERMAN, PFEFFERBAUM et BROWN (70).

Il s'agit d'un homme porteur d'une hémochromatose secondaire à des transfusions multiples pour une anémie aplastique temporaire, chez qui s'est révélé, 11 ans après la dernière transfusion, une hypoparathyroïdie.

En voici l'histoire :

- En 1945, le malade est alors âgé de 17 ans, découverte d'une anémie aplastique.
- De 1945 à 1950, le patient est maintenu en vie par des transfusions.
- En 1950, il est noté une réponse érythropoïétique aux corticoïdes. Après un traitement d'un an par la cortisone, l'anémie est guérie ; mais, par ailleurs, il s'est constitué une hémochromatose, confirmée par la ponction biopsie hépatique.
- Il a été calculé que le malade a reçu, de 1945 à 1951, 541 flacons de sang, soit un apport supplémentaire de 135 g à sa réserve personnelle en fer.
- Il n'a reçu aucune transfusion après 1951.
- En 1969, découverte de l'hypoparathyroïdie, mais une étude rétrospective des électrocardiogrammes montre un allongement anormal de QT à partir de 1962, ce qui fait conclure aux auteurs que l'insuffisance parathyroïdienne existe depuis cette époque, et qu'elle est donc apparue 11 ans après la découverte de l'hémochromatose et la dernière transfusion.

Il est à signaler, dans cette observation, l'absence de manifestation ostéo-articulaire et l'existence d'une atteinte cardiaque sévère : asystolie globale.

TABLEAU N° 1

	OBSERVATION 1			OBSERVATION 2		OBSERVATION 3		OBSERVATION 4	
	primitive	non, teint un peu gris	oui	oui	primitive	secondaire	secondaire	secondaire	
Type					oui	oui	non	non	
Mélanodermie					oui	non	oui	oui	
Diabète					oui	oui	oui	oui	
Hépatomégalie									
Ponction biopsie hépatique					surcharge ferrique + cirrhose pigmentaire	/	/	surcharge ferrique parenchymateuse et mésenchymateuse + sclérose	
Bilan hépatique					très perturbé	normal	normal	peu perturbé	
Bilan du métabolisme du fer					190 γ % 83 % nettement positive	250 γ % 90 % /	250 γ % 90 % /	réserve en fer estimée à 15 g au moins	
Fonction antihypophysaire					insuffisance probable	normale	normale	normale	
Fonction gonadique ..					insuffisance	pas de caractère sexuel secondaire	normale	normale	
Fonction thyroïdienne					non étudiée	normale	normale	normale	
Fonction cortico-surrénalienne					insuffisance	normale	normale	normale	
Manifestations cardiaques					aucune	aucune	aucune	insuffisance cardiaque globale	
Manifestations digestives					au 1 ^{er} plan : crises douloureuses abdominales paroxystiques + nausées + diarrhée	aucune	aucune	aucune	
Bilan rénal					normal	normal	normal	normal	

MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES

TABLEAU N° 2

Aucune manifestation ostéo-articulaire signalée
dans les observations n° 3 et n° 4

	OBSERVATION 1	OBSERVATION 2
Clinique	O	O
Ostéoporose	discrète, mais indiscutable avec L5 et L4 biconcaves. Amincissement des corticales fémorales	diffuse, vertébrale et périphérique avec tassement de L5, L4, L3, L1, D12, D11, D9, D7. Amincissement des corticales fémorales. Pas de fissures de Looser-Milkman
Manifestations articulaires (C.C.A., A.S.C. ou autres)	les têtes fémorales et humérales ont un aspect quadrillé, pseudo-pagétique, qui a été considéré comme l'équivalent de l'A.S.C.	O
Biopsie osseuse	- masse osseuse 12,1 % (normale = 16 %) - lisérés pré-osseux rares - quelques bordures ostéoïdes de moins de 30 microns - surface occupée par les lacunes de résorption 6,7 % (normale = 4 %) = aspect d'ostéoporomalacie avec nette hyperostéoclasie	non faite

A.S.C. = arthropathie sous-chondrale.

C.C.A. = chondrocalcinose articulaire.

TETANIE
TABLEAU N° 3

	<i>OBSERV. 1</i>	<i>OBSERVATION 2</i>	<i>OBSERV. 3</i>	<i>OBSERV. 4</i>
Clinique	O	Signes d'angoisse profonde accompagnés de douleurs abdominales et d'oppression respiratoire.	O	O
Chvostek	Positif	Positif	Négatif	Négatif
Manœuvre de Trousseau	Inconstante	Positive	Négative	Négative
E. M. G.	Activité répétitive	Activité répétitive	/	/
E. C. G.	Allongement de QT 44/100 s	QT : 40/100 s un peu allongé pour le rythme 76/mn	/	QT : 53/100 s + autres anomalies
Cataracte	Bilatérale	O	O	O
Autres anomalies	/	/	Peau sèche	/
Antécédents familiaux	Non signalé	Non signalé	Non signalé	Non

BILAN PHOSPHO-CALCIQUE

TABLEAU N° 4

	OBSERV. 1	OBSERV. 2	OBSERV. 3	OBSERV. 4
Calcémie (mg/l)	57, 58, 56, 55, 55	56, 66, 68, 65, 64	76 à 80	43 à 60
Calciurie (mg/24 h) ..	Moyenne 25	Moyenne 34	75 à 117	97,5
Phosphorémie (mg/l) ..	79, 81, 76, 80, 82	42, 51, 51	78 à 79	73 à 75
Phosphaturie (mg/24 h)	385	Moyenne 570	/	234
Phosphatases alcalines ..	4, 4, 5 u. B	7 u. B	/	39 u. K. A.
Hydroxyprolinurie (mg/ 24 h)	14, 20, 28	18	/	/
Excrétion phosphorée ..	T. R. P. 97 % clearance du phosphore = 3,0 cc/mn	/	/	/
Test de Ellsworth-Howard	Non fait	Non fait	Douteux	Positif

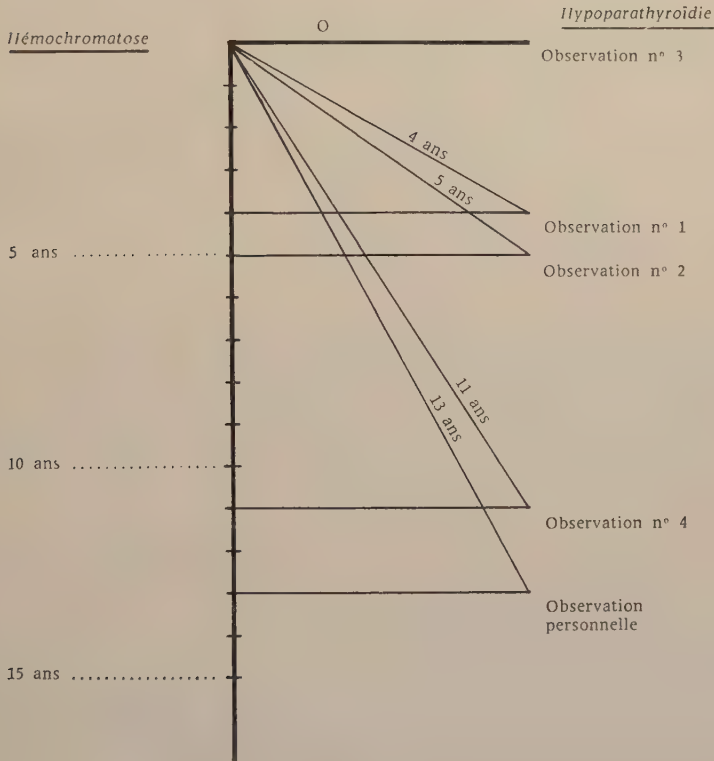
BILAN PHOSPHO-CALCIQUE (suite)

TABLEAU N° 5

	OBSERVATION 1		OBSERVATION 2	
Bilans :	Calcium ingéré = 706 mg/24 h		(Sous apport calcique élargi)	
* calcique	Calciurie = 25 Calcium fécal = 917 Bilan = — 236 mg/24 h		Calcium ingéré = 1 283 mg/24 h Calciurie = 34 Calcium fécal = 980 Bilan = + 269 mg/24 h	
* phosphoré	Phosphore ingéré = 914 mg/24 h Phosphore urinaire = 385 Phosphore fécal = 258 Bilan = + 271 mg/24 h		Phosphore ingéré = 1 372 mg/24 h Phosphore urinaire = 570 Phosphore fécal = 825 Bilan = — 23 mg/24 h	
Perfusion calcique (700 mg) avant	Calcémie	Phosphorémie	Calcémie	Phosphorémie
3 ^e heure	55 mg/l	85 mg/l	66	50
6 ^e heure	103	84	92	46
6 ^e heure	80	84	93	61
	Rétention 94 %		Rétention 100 %	
Etude de l'absorp- tion digestive par ingestion de radiocalcium	/		Le test de Cannigia au CA 45 montre une absorption diminuée	

**DELAI ENTRE LA DECOUVERTE DE L'HEMOCHROMATOSE
ET LA MISE EN EVIDENCE DE L'HYPOPARATHYROIDIE**

TABLEAU N° 6



Age de mise en évidence de l'hypoparathyroïdie

- Observation n° 1 = 55 ans
- Observation n° 2 = 54 ans
- Observation n° 3 = 15 ans

- Observation n° 4 = 34 ans
- Observation personnelle = 61 ans

L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE DES HÉMOCHROMATOSES ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Après étude de ces cinq observations, nous pouvons dire, semble-t-il, que l'hypoparathyroïdie observée est la conséquence de l'hémochromatose et qu'il ne s'agit pas d'une rencontre fortuite entre ces deux affections, excepté peut-être pour l'observation n° 3, où on ne peut affirmer avec certitude que nous ne sommes pas en présence d'une hypoparathyroïdie primitive.

I. — LA FREQUENCE

- La fréquence de l'hypoparathyroïdie dans l'hémochromatose semble très faible.
- Excepté ces cinq observations, il n'est pas fait mention dans la littérature d'une telle association.
- Bricaire et coll. (8), dans une étude récente (1966), portant sur 88 cas, consacrée aux manifestations endocriniennes des hémochromatoses, ne signalent aucune insuffisance parathyroïdienne.
- L'analyse de nos observations (3 hémochromatoses primitives et 2 secondaires) montre que le déficit en sécrétion parathyroïdienne peut s'observer aussi bien dans les hémochromatoses primitives que dans les secondaires.
- Cependant, seule une étude prospective portant sur une importante série pourrait conclure.

II. — ROLE DU SEXE

- Pour 9 personnes présentant une hémochromatose primitive, il y a 8 hommes pour une femme (36).
- Notre lot d'observations est trop réduit pour que nous en puissions tirer des conséquences statistiques.

- Tout ce que nous pouvons dire est, que sur les cinq observations rapportées, il n'y a que des hommes.

III. — RÔLE DE L'ÂGE ET DE LA DURÉE D'ÉVOLUTION DE L'HÉMOCHROMATOSE SUR L'APPARITION D'UN DÉFICIT DE LA SÉCRÉTION PARATHYROIDIENNE

- L'âge de découverte de l'hypoparathyroïdie se situe entre 54 et 62 ans pour les 3 hémochromatoses primitives, entre 15 et 34 ans pour les 2 hémochromatoses secondaires.
- Si on fait abstraction de l'observation n° 3 pour laquelle nous avons déjà fait des réserves, l'insuffisance parathyroïdienne semble être d'apparition plus tardive que les autres manifestations de l'affection. Il existe un délai de 4 à 13 ans entre la découverte de l'hémochromatose et la mise en évidence de l'hypoparathyroïdie. Cette tendance est particulièrement nette dans l'observation n° 4 (11 ans) et celle rapportée par nous-mêmes (13 ans).

IV. — SYMPTOMATOLOGIE (MANIFESTATIONS CLINIQUES - SIGNES D'EXAMEN - SIGNES PARACLIQUES)

— *Manifestations cliniques.*

- Elles sont peu marquées dans quatre observations sur cinq. L'insuffisance parathyroïdienne est complètement latente dans l'observation n° 4 et notre observation personnelle. Il existe quelques troubles cutanés (peau sèche) dans l'observation n° 3 et une cataracte bilatérale dans l'observation n° 1.
- Par contre, dans l'observation n° 2, les manifestations de l'hypocalcémie induite par l'hypoparathyroïdie sont au premier plan : troubles psychiques, à type d'angoisse, accompagnées de crises abdominales paroxysmiques et d'oppression respiratoire.

— *Signes d'examen.*

- Le signe de Chvostek et la manœuvre de Trousseau ne sont positifs que dans deux observations.

— *Signes paracliniques.*

- L'électromyogramme, dans les trois observations où il est mentionné, objective chaque fois une tétanie.
- L'électrocardiogramme porte, dans quatre cas sur cinq, le stigmate de l'hypocalcémie qui se traduit par un allongement de l'intervalle QT.

— *Conclusion.*

- Dans nos cinq observations, la tétanie est latente cliniquement trois fois sur cinq.

- Par contre, elle est mise en évidence :
 - par l'électromyogramme les trois fois où il a été pratiqué ;
 - par l'électrocardiogramme quatre fois sur cinq.

V. — SIGNES BIOLOGIQUES

- Il y a eu, ni dosage biologique, ni dosage radio-immunologique de la parathormone dans les observations rapportées.
- Les perturbations du métabolisme phospho-calcique sont très particulières et signent l'hypoparathyroïdie :
 - il existe une hypocalcémie et une hypocalciurie associées à une hyperphosphorémie dans les cinq observations ;
 - dans les deux cas où elle a été pratiquée, la clearance du phosphore est effondrée ;
 - dans les trois observations où elle a été étudiée, l'épreuve d'hypercalcémie provoquée par injection intraveineuse de calcium révèle une rétention anormalement importante du calcium injecté, traduisant l'avidité tissulaire globale vis-à-vis du calcium. Par ailleurs, elle a permis d'objectiver dans l'observation n° 2 la persistance d'une activité réelle bien que très insuffisante des parathyroïdes ;
 - enfin, il a été noté deux fois un défaut d'absorption du calcium.
- La biopsie osseuse, qui a été pratiquée dans deux observations, montre dans un cas une activité ostéoclastique pratiquement nulle (observation personnelle) et, dans l'autre cas, une hyperostéoclasie (observation n° 1).

VI. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Il n'y a pas eu d'étude histologique des parathyroïdes dans ces observations.
- Si on se réfère aux données bibliographiques (10, 41, 71), l'imprégnation ferrique des parathyroïdes au cours de l'hémochromatose est décrite par tous les auteurs, par contre, le retentissement de cette imprégnation sur la valeur fonctionnelle de la glande endocrine n'y est pas relevée. Nous reviendrons sur ce point lors de la discussion physio-pathogénique.

MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES DES HÉMOCHROMATOSES ET HYPOPARATHYROIDIE

- Un problème intéressant se pose : les perturbations du métabolisme phospho-calcique, secondaires à l'insuffisance parathyroïdienne, ont-elles une répercussion sur les manifestations ostéo-articulaires habituellement rencontrées dans l'hémochromatose ?
- Nos cinq observations permettent de répondre en partie à cette question.
 - Il n'y a pas de manifestations ostéo-articulaires dans les deux hémochromatoses secondaires (observation n° 3 et observation n° 4), alors qu'elles existent dans les trois hémochromatoses primitives :
 - ostéoporose + arthropathie sous-chondrale dans l'observation n° 1 ;
 - ostéoporose dans l'observation n° 2 ;
 - ostéoporose + chondrocalcinose articulaire dans notre observation personnelle.
 - Les manifestations ostéo-articulaires notées dans nos observations sont donc celles habituellement décrites dans l'hémochromatose (18, 20, 66), c'est-à-dire :
 - absence de manifestations ostéo-articulaire dans les hémochromatoses secondaires ;
 - présence d'ostéoporose, de chondrocalcinose articulaire et d'arthropathie sous-chondrale, qui sont les trois lésions les plus couramment rencontrées dans l'hémochromatose primitive.
- Cependant, il existe dans les trois hémochromatoses primitives avec hypoparathyroidie des particularités qui sont à signaler, en ce qui concerne tant les manifestations articulaires que l'ostéoporose.

1° Les manifestations articulaires.

- L'altération de la plaque sous-chondrale, notée dans l'observation n° 1, n'est pas fréquente mais a déjà été décrite (67). Touchant les deux hanches et les deux épaules, elle donne un aspect grillagé, pseudo-pagétique, aux têtes fémorales et aux têtes humérales.

- Dans notre observation personnelle, l'association hypoparathyroïdie chondrocalcinose articulaire pose le problème du rôle des parathyroïdes dans la genèse de cette affection, mais la possibilité de chondrocalcinose n'est rencontrée que dans l'hyperparathyroïdie (61, 72), et dans notre observation les premières crises de pseudo-goutte (qui sont à rapprocher de la chondrocalcinose articulaire) sont nettement antérieures (10 ans environ) à la découverte de l'insuffisance parathyroïdienne ; on peut donc écarter toute relation de cause à effet entre ces deux manifestations de l'hémochromatose.

2° L'ostéoporose.

- L'ostéoporose, notée dans les trois observations d'hémochromatose primitive, a radiologiquement l'aspect couramment rencontré de décalcification vertébrale et périphérique.
- Mais la biologie n'a pas l'aspect habituel, ceci s'explique aisément par l'addition d'un trouble de la régulation calcique liée à l'hypoparathyroïdie. Ainsi :
 - l'épreuve de perfusion calcique montre une élimination urinaire du calcium injecté, qui évoque plus une ostéomalacie qu'une ostéoporose ;
 - dans deux observations (n° 1 et n° 2), il est noté une malabsorption du calcium, sans qu'il y ait, par ailleurs, une carence en vitamine D ou un trouble de l'absorption des graisses ;
 - enfin, la biopsie osseuse, pratiquée deux fois, montre dans un cas (observation personnelle) un aspect d'ostéoporose banale, mais révèle dans le second cas (observation n° 1) un aspect d'ostéoporomalacie avec hyperostéoclasie.
- L'hypogonadisme, que DELBARRE (16, 17, 18) rend responsable de l'ostéoporose des hémochromatoses, est retrouvé dans nos trois observations d'hémochromatose primitive. Dans l'observation n° 1 et peut-être dans l'observation n° 2, outre l'hypogonadisme, la malabsorption calcique joue certainement un rôle dans la genèse de l'ostéoporose.

— Au total :

De l'étude de ces cinq observations, nous pouvons déduire que :

- 1° Les manifestations articulaires ne semblent pas liées à l'insuffisance parathyroïdienne, et sont identiques à celles observées habituellement dans les hémochromatoses primitives avec ou sans hypoparathyroïdie.
- 2° Par contre, il n'en est pas de même, semble-t-il pour l'ostéoporose, où les paramètres calciques et phosphorés sont modifiés par l'hypoparathyroïdie.

DISCUSSION PHYSIO-PATHOGÉNIQUE

L'hypoparathyroïdie, au cours de l'hémochromatose, paraît exceptionnelle. Hormis nos cinq observations, il n'en est pas fait mention dans la littérature.

Il semble, avec VACHON et coll. (75), que nous pouvons envisager trois hypothèses pour l'expliquer :

- insuffisance parathyroïdienne par surmenage lié à une malabsorption prolongée du calcium ;
- insuffisance secondaire à la disparition d'un éventuel stimulus hypophysaire ;
- enfin, insuffisance primitive par surcharge en fer des parathyroïdes.

1° Première hypothèse :

Insuffisance parathyroïdienne par surmenage lié à une malabsorption prolongée du calcium.

- La malabsorption calcique a été retrouvée dans les observations n° 1 et n° 2, elle n'a pas été recherchée dans les observations n° 3, n° 4 et notre observation personnelle.
- Il a été décrit chez certains gastrectomisés, lorsque leur duodénum est hors circuit, un syndrome endocrinien (comportant surtout une atteinte hypophysaire) qui régresse si l'on rétablit le transit gastro-duodéal (8). Bien qu'il n'y ait pas été observé d'hypoparathyroïdie, on peut concevoir que dans l'hémochromatose, l'excès de fer présent dans le duodénum et la portion initiale du grêle puisse apporter une gêne à l'absorption de substances, en particulier du calcium, indispensables au maintien de fonctions endocriniennes normales. La diminution de l'absorption calcique ainsi induite, et cela en dehors de toute carence en vitamine D, appelle une réponse parathyroïdienne pour maintenir la calcémie à son taux normal, et entraînerait à la longue une insuffisance par surmenage. Cette hypothèse expliquerait, d'une part, la persistance d'une faible réponse parathyroïdienne après perfusion calcique dans l'observation n° 2, d'autre part, la persistance d'une activité ostéoclastique dans l'observation n° 1, aspect qui n'est pas retrouvé dans notre observation personnelle où l'activité ostéoclastique est pratiquement nulle.

2° *Deuxième hypothèse :*

Hypoparathyroïdie secondaire à la disparition d'un stimulus hypophysaire.

C'est une hypothèse intéressante mais elle ne résiste pas à la critique. Si une relation hypophyse - parathyroïde est admise par certains (Klotz), la plupart la rejette, de toute façon, elle n'a jamais été prouvée. Par ailleurs, dans une de nos observations, au moins, il n'existe pas d'insuffisance hypophysaire (observation n° 4).

3° *Troisième hypothèse :*

Hypoparathyroïdie primitive par surcharge en fer des parathyroïdes.

— Il n'y a pas eu d'étude histologique des glandes parathyroïdes dans nos cinq observations.

— Cependant, si on se réfère aux données bibliographiques, l'imprégnation ferrique des parathyroïdes au cours des hémochromatoses est signalée comme pratiquement constante, par contre, le retentissement de la surcharge en fer sur la valeur fonctionnelle de la glande était, jusqu'alors, considéré comme nul.

C'est ainsi que :

- MAC DONALD et MALLORY (41) sur 211 cas trouvent les parathyroïdes invariablement infiltrées de fer ; et,
- CAZAL et PAGES (10) écrivent : « Le dépôt (dans les parathyroïdes) est constant, si bien qu'on a pu dire que les trois organes les plus atteints sont le foie, le pancréas et les parathyroïdes. »

Au total, aucune des hypothèses avancées n'est réellement satisfaisante.

La physio-pathogénie de l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses reste donc mystérieuse, comme l'est, par ailleurs, la physio-pathogénie de l'hémochromatose elle-même malgré les travaux les plus récents (SADDI, HEILMEYER) (62, 30). Mais il est vraisemblable que la mal-absorption calcique et l'imprégnation ferrique des parathyroïdes interviennent isolément ou ensemble.

CONCLUSIONS

I. — Le but de ce travail est double.

- Dans un premier temps, à partir d'une observation personnelle et des données bibliographiques qui font état de quatre cas, étudier l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses. C'est-à-dire en démontrer la réalité, puis en établir les caractères principaux, cliniques, biologiques et anatomiques.
- Dans un deuxième temps, étudier les rapports éventuels des perturbations du métabolisme phospho-calcique induite par l'hypoparathyroïdie avec les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose.

II. — De l'analyse de ces cinq observations d'hémochromatose avec insuffisance parathyroïdienne, nous pouvons déduire que l'hypoparathyroïdie observée est la conséquence de l'hémochromatose, et qu'il ne s'agit pas d'une rencontre fortuite entre ces deux affections, mise à part l'une des observations citées où la nature secondaire de l'hypoparathyroïdie ne peut être affirmée avec certitude. La fréquence d'une telle association semble très faible si l'on se réfère aux données de la littérature : hormis les observations ici rapportées, il n'en est pas fait mention. Mais aucune recherche systématique n'a encore été faite.

III. — Les caractères de l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses, tels que nous les avons dégagés de ces cinq cas, sont les suivants :

1° Elle peut s'observer aussi bien dans les hémochromatoses primitives que dans les hémochromatoses secondaires.

2° Nos cinq observations ne concernent que des hommes.

3° L'hypoparathyroïdie semble être d'apparition plus tardive que les autres manifestations de l'hémochromatose.

4° Cliniquement, elle est pratiquement latente dans trois cas, et elle se traduit par une cataracte bilatérale dans un autre. Elle n'est au premier plan que dans une observation avec troubles psychiques et crises viscérales paroxystiques. Le signe de Chvostek et la manœuvre de Trousseau ne sont positifs que

dans deux cas sur cinq. Par contre, l'électromyogramme permet d'extérioriser la tétanie dans les trois observations où il a été pratiqué, et l'électrocardiogramme porte les stigmates d'hypocalcémie quatre fois sur cinq.

5° Biologie. Il n'y a pas eu de dosage de la parathormone. Les perturbations du métabolisme phospho-calcique (hypocalcémie, hypocalciurie et hyperphosphorémie) objectivent l'hypoparathyroïdie. Dans l'une des observations rapportées, l'insuffisance parathyroïdienne n'est pas totale, mais seulement partielle.

6° Anatomie pathologique. Il n'y a pas eu d'étude histologique des parathyroïdes dans nos cinq observations. L'imprégnation ferrique des parathyroïdes au cours de l'hémochromatose est considérée comme quasi constante par tous les auteurs.

7° La physio-pathogénie de l'insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses reste du domaine des hypothèses.

IV. — En ce qui concerne les rapports de l'hypoparathyroïdie avec les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose, nous pouvons dire que :

1° Les manifestations ostéo-articulaires ne sont présentes que dans nos hémochromatoses primitives, ce qui est conforme à la règle habituelle.

2° Les manifestations articulaires, que nous avons observées, sont celles les plus couramment rencontrées dans l'hémochromatose primitive : chondrocalcinose articulaire et altérations de la plaque sous-chondrale.

Il n'existe aucune corrélation entre elles et l'insuffisance parathyroïdienne, mais le nombre de cas est trop faible pour qu'une conclusion définitive puisse être tirée.

3° Enfin, en ce qui concerne l'ostéoporose, l'aspect constaté à la biopsie osseuse (ostéoporomalacie avec hyperostéoclasie) dans une de nos observations est tout à fait exceptionnel. Ce fait évoque une interférence probable entre l'insuffisance parathyroïdienne et les facteurs qui sont à l'origine de l'ostéoporose des hémochromatoses.

Vu le Président de thèse,

Vu le Doyen de la Faculté,

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRIGHT (F.), BURNET (Ch.), SMITH (P.H.) et PARSON (W.). — Pseudo-hypoparathyroidism, an example of « seabright bantam syndrome ». *Endocrinology*, 1942, 30, 922.
2. ALBRIGHT (F.), FORBES (A.P.) et HENNE-MAN (P.H.). — Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans. Ass. Amer. Phycns*, 1952, 65, 337.
- 1952, 65, 337.
3. ALBRIGHT (F.) et REIFENSTEIN (E.). — Parathyroid glands and metabolic bone disease. 1 vol., Baltimore, 1948, Williams and Wilkins, Ed., 393 p.
4. AMAROSE (A.P.), TARTAGLIA (A.) et PROPPS. — Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital erythroid hypoplasia (Blackfan Diamond Syndrome). *Am. Jour. of Med.*, 1966, n° 41, vol. 6, p. 990 à 999.
5. BAUER (G.C.H.), JEFFRIES (G.H.). — Articular chondrocalcinosis in a case of hemochromatosis. *Acta Med. Scand.*, 1966, suppl. 445, 179, 434-439.
6. BOTHWELL (T.H.), FINCH (C.A.). — Iron metabolism - Boston, Little Brown, Ed. 1962, 440 p.
7. BOUREL (M.), LENOIR (P.), SIMON (M.), MURIE (N.), CHAUVEL (A.). — Résultats de l'exploration surrénalienne de soixante-dix cas d'hémochromatose par le test de Horn (avec dosage des stéroïdes urinaires). *Path. et Biol.*, 1968, 16, 79-84.
8. BRICAIRE (H.), GUILLON (J.), LEPRAT (U.), MODIGLIANI-KOURILSKY (E.). — Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques. A propos de 88 observations. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1966, 117, 10, 909-928.
9. CATTAN (D.). — Régulation de l'absorption martiale. *Rev. Prat.*, 1967, XVIII, 1948-1961.
10. CAZAL (P.), PAGES (A.). — Anatomopathologie des sidéroses diffuses. In Congrès Français de Médecine, Lyon, 1963. Masson, Ed., 466 p.
11. CHAPTAL (J.), JEAN (R.) et BONNET (H.). — L'insuffisance parathyroïdienne primitive. In les hypoparathyroïdies du nouveau-né et de l'enfant. XVII^e congrès Ass. pédiatres langue franç., Montpellier, 1957, Déhar, Ed.
12. CHASE (L.R.), MELSON (F.L.) and AURBACH (G.D.). — Pseudohypoparathyroidism : defective excretion of 3'5'. AMP in response to parathyroid hormone. *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 1832-1844.
13. COLLINS (D.H.). — Haemosiderosis and hemochromatosis of synovial tissues. *J. Bone Jt Surg.*, 1951, 33 B, 436-441.
14. CONTE (M.), RISTELHUEBER (J.), JULIEN (C.), LECLERCQ (A.). — Les hémochromatoses idiopathiques (à propos de 16 observations). *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 466-472.
15. DECOURT (J.), MICHARD (J.P.). — Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses (p. 389-389 dans les hémochromatoses). Rapports présentés au XXXIV^e Congrès français de médecine, Lyon, 1963, Paris, Masson, Ed. 466 p.
16. DELBARRE (F.). — L'ostéoporose des hémochromatoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, 3 279-3 295.
17. DELBARRE (F.). — Manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose. *Presse Méd.*, 1964, 72, 2 973-2 978.
18. DELBARRE (F.), BONTOUX (D.). — Signes et complications ostéo-articulaires de l'hémochromatose. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, 117, 10, 881-892.

19. DELOUX (G.). — A propos de 5 cas de chondrocalcinose articulaire dans une série de 44 malades atteints d'hémochromatose. *Mémoire C.E.S. Rhum. Paris*, 1967, 52 p. dact.
20. DOREMANN (H.). — Manifestations articulaires de l'hémochromatose. *Thèse*, 109 p., Paris, 1968. AGEMP, Ed.
21. DU LAC (Y.), DELOUX (G.), DEUIL (R.). — Arthropathies et chondrocalcinose au cours des hémochromatoses. *Rev. Rhum.*, 1967, 34, 12, 758-769.
22. EVANSON (J.M.). — The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemia states. *Clin. Sci.*, 1966, 31, 63-75.
23. FANCONI (A.) and PRADER (A.). — Transient congenital idiopathic hypoparathyroidism. *Helv. paediat. Acta*, 1967, 22, 342.
24. FINCH (S.C.), FINCH (C.A.). — Idiopathic hemochromatosis, and iron storage disease. *Medicine (Balt. 1955)*, 34, 381-430.
25. FOURMAN (P.) and ROYER (P.). — Calcium metabolism and the bone. Un vol., 1968 (Blackwell Ed., Oxford and Edinburg), 656 p.
26. GATTER (R.A.), MC CARTHY (D.J.). — Pathological tissue calcification in man. *Arch. Path.*, 1967, 84, 346-353.
27. GRABER-DUVERNAVY (J.), GRABER-DUVERNAVY (B.). — A propos des manifestations articulaires de l'hémochromatose. *Rhum.*, 1970, 193-202.
28. HAMILTON (E.), WILLIAMS (R.), BARLOW (K.A.), SMITH (P.M.). — The arthropathies of idiopathic hemochromatosis. *Quart. J. Med.*, 1968, XXXVII, 145, 171-182.
29. HEDINGER (Ch.). — Zur Pathologie des hemochromatosis als Syndrom. *Helv. Med. Acta*, suppl. 1953, 132 p.
30. HEILMEYER (L.). — Pathogenesis of hemochromatosis. *Medicine*, 1967, 46, 209-216.
31. JAFFRES (R.). — Trouble du métabolisme phosphocalcique du type ostéomalacique dans un cas d'hémochromatose familiale. *Rev. Rhum.*, 1963, 30, 120.
32. JAFFRES (R.), KERBAT (G.). — Calcinoase articulaire diffuse chez deux frères atteints d'hémochromatose. *Rev. Rhum.*, 1965, 32, 431-438.
33. JAFFRES (R.), LAUNAY (G.). — Ostéonécrose aseptique bilatérale des hanches chez un malade atteint d'hémochromatose. *Rev. Rhum.*, 1966, 33, 269-272.
34. KLEIN (R.). — Hypoparathyroidism in GARDNER L.I. — Endocrine and genetic diseases of childhood. 1 vol., Philadelphia and London, 1969, W.B. Saunders, Ed., 352-364.
35. KLEPPING (C.), CABANNE (F.), CORTET (P.), JACQUOT (B.), MICHIELS (R.), DUSSERE (P.). — Considérations anatomo-cliniques et génétiques concernant les hémochromatoses primitives et secondaires. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40 E, 120-121.
36. KLOTZ (H.L.). — L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle. 1 vol., 1962 (Expansion, Ed., Paris).
37. KLOTZ (H.L.) et TOMKIEWICZ (S.). — L'hypoparathyroïdisme. In les parathyroïdes. Colloque d'endocrinologie, Beyrouth, 1963, Masson, Ed., 454-518.
38. KRA (S.J.), HOLLINGWORTH (J.W.), FINCH (S.C.). — Arthritis with synovial iron deposition in a patient with hemochromatosis. *New Engl. J. Med.*, 1965, 272, 1 268-1 271.
39. LELONG (M.), CANLORBE (P.), LAGRUE (G.) et BADER (J.Cl.). — Syndrome d'hypoparathyroïdie familiale. *Sem. Hôp. Paris*, 1968, 44, 1 045-1 060.
40. LEE (J.B.), TASHJIAN (A.H.), STEETO (J.M.) and FRANTZ (A.G.). — Familial pseudohypoparathyroidism. Role of parathyroid hormone and thyrocalcitonine. *New Engl. J. Med.*, 1968, 279, 1 179-1 190.
41. MC DONALD (R.A.), MALLORY (G.K.). — Hemochromatosis and hemosiderosis. Study of 211 autopsied cases. *Arch. Intern. Med.*, 1960, 105, 686-700.
42. MATHIEU (H.). — Le syndrome hypocalcémique (tétanie - spasmodophilie) et tableau de ses causes. *Rev. Prat.* 1970, XX, 2 871-2 893.
43. MATHIEU (H.), MENIBUS DE (C.H.), FREDERICH (A.), LESTRADET (H.) et ROYER (P.). — L'hypoparathyroïdie chronique primitive avec lésions d'ostéomalacie. *Sem. Hôp. Paris*, 1961, 37, 921-929.
44. MILHAUD (G.), AUBERT (J.P.) et BOURICHON (J.). — Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45. L'absorption du calcium au cours de la digestion. *Path. et Biol.*, 1961, 9, 1 761-1 768.

45. MILHAUD (G.), COUTRIS (G.) et TUBIANA (M.). — Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hypercalcitonine. *Presse méd.*, 1969, 77, 2 129-2 132.
46. MIRAVET (L.). — Le calcium radioactif en physiologie et en pathologie osseuse. In S. DE SÈZE, A. RYCKEWAERT, Cl. GUÉRIN, M.F. KAHN. L'actualité rhumatologique présentée au praticien, Paris, 1964-1965, Expansion scient. franç., Ed., 213-228.
47. MIRAVET (L.) et HICO (D.). — Transfert du calcium intestinal chez l'homme dans les maladies déminéralisantes de l'homme. In *third European Symposium on Calcified tissues*, 1 vol., Berlin, 1966, Springer, Ed.
48. MJROUZE (J.). — Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 2 299-2 310.
49. MITROVIC (D.), MAZABRAUD (A.), JAFFRES (R.), KERBAT (G.), AMOUROUX (J.), SOLNICA (J.), DE SÈZE (S.). — Etude histologique, histochimique des lésions articulaires de la chondrocalcinose survenant au cours d'une hémochromatose. *Arch. Anat. Path.*, 1966, 14, 264-270.
50. MORLAT. — Manifestations ostéo-articulaires des hémochromatoses. *Thèse*, Lyon 1967.
51. MORNEX (R.), SASSOLAS-FRANCHET (G.) et NIVELON (A.). — Les hypoparathyroïdies et leur traitement. *Rev. Prat.* (Paris), 1966, 16, 157-176.
52. NICOLINO (J.), LUCCIANI (J.M.). — A propos des ostéo-arthropathies des hémochromatoses idiopathiques. *Diabète* (Le Raincy), 1967, 15, 3, 196-200.
53. NOBILLOT (A.). — Les ostéoporoses des hémochromatoses. *Thèse*, Paris, 1961, 122 p.
54. NOUAILHAT (F.). — L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright et ses deux aspects cliniques : pseudo-hypoparathyroïdisme et pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme. *Presse méd.*, 1963, 71, 121-123.
55. PAGES (A.). — Données anatomopathologiques concernant les hémochromatoses. *Vie Méd.*, 1966, 47, 1 339-1 355.
56. PECKER (S.), GASTARD (J.), BOUREL (M.). — Etude clinique et thérapeutique de 38 diabètes bronzés. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 181-186.
57. PLAUCHU (M.), FEROLDI (J.), TOMASI (P.), REVILLARD (J.P.), STERLIN (M.). — Réflexions à propos de l'anatomie pathologique des hémochromatoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 115-119.
58. RODNAN (G.P.). — Arthritis associated with hematologic disease. *Bull. Rheum. Dis.*, 1965, 16, 4, 392-395.
59. ROYER (P.), LESTRADET (H.) et HELLUIN DE MENIBUS (C.). — Les syndromes d'insuffisance parathyroïdienne sans hypoparathyroïdie anatomique. XVII^e Congrès Ass. Pédiat. langue franç. 1959, Dehan, Ed.
60. RYCKEWAERT (A.). — Physiopathologie des maladies des os et des articulations. 1 vol., Baillière et Cie éditeurs, Paris, 1970, 1 016 p.
61. RYCKEWAERT (A.), SOLNICA (J.), LANHAM (C.), SÈZE (S. de). — Manifestations articulaires de l'hyperparathyroïdie. *Presse Méd.*, 1966, 74, 2 599-2 603.
62. SADDI (R.). — Problèmes physiopathologiques des hémochromatoses. *Vie Méd.*, 1966, 47, 1 323-1 336.
63. SCHUMACHER (H.R.). — Hemochromatosis and arthritis. *Arthr. and Rheum.*, 1964, VII, 1, 41-50.
64. SERRE (H.), MIROUZE (J.), PAGES (A.), SIMON (L.), JAFFIOL (C.), MARY (P.). — Chondrocalcinose de l'hémochromatose. Documents nouveaux. *Diabète* (Le Raincy), 1966, 14, 33-37.
65. SÈZE (S. de), KAHN (M.F.), FREVBAUX (B.), et GRESLE (C.). — Un cas de dystrophie d'Albright : « pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme ». *Rev. Rhum.*, 1961, 28, 123-128.
66. SÈZE (S. de), HUBAULT (A.), KAHN (M.F.), SOLNICA (J.), MITROVIC (D.). — Les arthropathies des hémochromatoses (à propos de 19 observations personnelles). *Bull. Mém. soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, 117, 10, 875-880.
67. SÈZE (S. de), HUBAULT (A.), KAHN (M.F.), WELFING (J.), JAFFRES (R.), MITROVIC (D.), SOLNICA (J.). — Les arthropathies des hémochromatoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, 42, 2 472-2 482.
68. SÈZE (S. de), HUBAULT (A.), WELFING (J.), KAHN (M.F.), SOLNICA (J.). — Arthropathies des hémochromatoses (hémochromatoses et « chondrocalcinose » articulaire. Leur place dans le cadre des arthropathies métaboliques. *Rev. Rhum.*, 1964, 31, 479-486.

69. SÈZE (S. de), RYCKEWAERT (C.A.). — Maladies des os et des articulations. 2 vol., Paris, 1954-1969. Méd. Flammarion, Ed., 1 242 p.
70. SHERMAN (L.A.), PFEFFER BAUM (A.), BROWN (E.). — Hypoparathyroidism in a patient with longstanding iron storage disease. *Ann. of Int. Med.*, 1970, 73, 259-261.
71. SHELDON (J.H.). — Hoemochromatosis, *London Oxford University Press*, 1935, 183 p.
72. SIMON (J.), BADER (J.P.). — L'hypocalcémie des pertes digestives. *Rev. Prat.* 1970, XX, 2 895-2 904.
73. SOLNICA (J.). — Les chondrocalcinoses articulaires le « syndrome de pseudo-goutte ». *Thèse* 1965, 94 p. dact.
74. STOKS (A.E.), MARTIN (F.I.R.). — Pituitary function in hoemochromatosis. *Amer. J. Med.*, 1968, 45, 839-845.
75. VACHON (A.), VIGNON (G.), CHATIN (B.), PANSU (D.) et CHAPUY (C.). — Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses. *Actual. hépato-gastroentérol.*, 1969, 5 (6), B 243-B 255.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
OBSERVATION PERSONNELLE	
A - Compte rendu	11
B - Commentaires	16
OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	21
INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE DES HEMOCHROMATOSES - ETUDE SYNTHETIQUE	29
MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES DES HEMOCHROMATOSES ET HYPOPARATHYROIDIE	33
DISCUSSION PHYSIO-PATHOGENIQUE	35
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39

IMPRIMERIE NOUVELLE
13, RUE DE LA BOURDE - 37 - TOURS